



张雪霞在实验室。河北日报记者 白云摄

### ■ 阅读提示

大学,读化学专业,并不是她的第一志愿,她是被调剂的。就业,进入药厂从事化学制药,她却喜欢上了瓶瓶罐罐的世界,就此和繁琐的制药过程、分离介质打了一辈子交道。

实验室内,穿上工作服,她是手握多项专利、获得多个奖项的药物研发科技工作者,是全国创新争先奖获得者。实验室外,换上跑步装备,她是几乎每天晨跑的马拉松爱好者。

在她看来,搞科研和跑马拉松有诸多相似之处,在磨炼中砥砺前行,在前行中抵达目标。

她,就是带领华北制药中央研究院微生物来源药物研究科研团队的副院长张雪霞。



# 张雪霞:实验室里的“进阶”人生

## 打破常规,提升药品标准

□河北日报记者 白云

“我是张雪霞。”一只纤瘦的手伸过来,很小,略带力量。

位于石家庄市藁城区的张雪霞办公室铭牌上,写的是副院长——她是华北制药集团新药研究开发有限公司的副总经理,同时兼任华北制药中央研究院副院长,是这家有“共和国医药长子”之称的老牌药企研发团队的核心人物之一。

坐在记者对面,她平和安静得像一位高校老师。

“其实,学化学是个意外,我是被调剂到这个专业的。”说起往事,张雪霞笑了。1994年从河北大学化学专业毕业后,张雪霞通过应聘,成为华北制药抗生素研究所的一名实验人员。那年,她22岁。

不过几年后,《中华人民共和国药典》上关于去甲基万古霉素的外观描述,从棕褐色改为类白色,这几个字的表述,代表着一种药物制作

技术的大幅提高,而幕后的改写人正是张雪霞和她的团队。

当时,世界上只有华药一家药企生产这种产品,这是一种棕褐色抗感染药物,呈现这个颜色的原因是其中色素及杂质较多,但受限于当时分离纯化技术手段,只能生产出这种色泽的药品。

随着中国食品药品检定研究院的升格,这一产品的原有工艺迫切需要升级。

提升去甲基万古霉素工艺的任务,交给了张雪霞所在的科研小组,这是张雪霞20多年科研工作中承担的第一个主导任务,当时,她刚被提拔为小组负责人。谁也没想到,她接手的第一件事,就是把原来的生产工艺全部推翻。

“现在回想,当时就是年轻,天不怕地不怕的。想法很简单,已经证明行不通的路,就要换一条路

走。”张雪霞笑着说,半年时间里,她采用了全新的层析介质逐个试验,“其中一个环节,把解析液的浓度算错了,总出结晶盐,就耽误了几天时间。”

这样的试错反复出现。完全不遵循常规并不代表着盲目,“就像一层窗户纸,但捅破这层纸的关键在于你熟悉它的特性。”张雪霞说,反复计算之后,最终解析出来的成品,呈现出类白色,将色素等杂质留在了母液中。

有人开玩笑说,这还是去甲基万古霉素吗?以前从来没有这个颜色。

但经过华药QC质检部门检验,类白色的产品HPLC药效含量更高,去掉棕褐色色素的药品杂质更少,副作用更小。

敢于打破常规,需要的不仅是勇气。

那他霉素滴眼液是治疗眼部真菌感染性疾病的特效药,也是美国FDA批准的唯一抗真菌滴眼剂,华北制药是目前国内唯一在产的生产厂家。这种进口药用于治疗眼睛受伤后引发的真菌感染,患者往往是从事体力劳动的农民,但当时1000多元一支的药价,让他们望药兴叹。

“农民得这种病,大多是割麦子受伤导致,舍不得买药治疗就容易失明。”2006年,张雪霞决定尝试仿制这种药,她想把药价降下来。

国家的新药申报政策,要求国内生产的仿制药质量不能低于原研公司产品。当时国外生产的药品颜色是类白色,但是此前华药试制出来的制剂成品是浅黄色,外观上的差异导致药品不能获批,也就无法上市销售。

张雪霞接手后,并没有延续之

前的药物制备工艺。她认为就像用种子得到一把麦穗,虽然麦穗已经肉眼可见,但秕子较多,这会严重影响最终结果,她需要重新种下新的种子,尽管,这会带来很大工作量。

很快,张雪霞和她的团队开发了全新的制备工艺,“罗马就在那里,怎么通往它,你得找出那条路来。”

这条路包括从选择菌种到发酵成成品。“第一步,从我们自己的菌种库找出这种菌,第二步,让它长成我们需要的产品。”张雪霞回忆,她和课题组在车间跟班作业,反复试验,获得了合格的原料,最终用自制原料制成的眼用制剂,其色级明显浅于进口制剂“那特真”,更重要的是,价格只有300多元,相当于进口药的三分之一。2008年,华北制药拿到了那霉素滴眼液的新药证书。

## 科研如同马拉松,不放弃终会到达

1月份,获得国家科技进步奖二等奖;5月中旬,获得河北省科技进步奖一等奖;5月底,获得全国创新争先奖……2020年,张雪霞的科研履历好像开了挂,她却摆摆手说,“这是巧合,你们看到的只是结果,实际上哪一项成果都有十来年的研究过程了。”

这话不假。

1月份,华北制药与北京大学联合申报的“药物新制剂中乳化关键技术体系的建立与应用”项目获得国家科技进步奖二等奖,张雪霞是主研人之一。

可这一项目的合作研发,要追溯到上世纪90年代初,那时张雪霞刚参加工作。研发过程琐碎又漫长,直到2000年,纳米制剂发明之

后,科研人员又进行了工艺改进才与原研药一致。

这一项目的关键自乳化技术应用于华药环孢素软胶囊和环孢素滴眼液,能让更多器官移植患者用上高端制剂,改变我国依赖进口、新型乳化技术落后的现状。

5月15日,张雪霞作为项目主研人之一研发的“发酵类免疫抑制剂药物的关键技术开发及产业化”项目获得了省科技进步奖一等奖,这个项目实现了国内肝肾移植用免疫抑制剂环孢素、他克莫司等5个免疫抑制剂药物的产业化。

细数时光,这一项目始于2004年,至今也有16个年头。

“药品研发周期本身就长,成果

申报历时更长。”张雪霞介绍,药品类申报奖项,涵盖药物研发时间,药品批准上市后生产销售3年,从第4年或第5年起申报相关科研成果,并提供前3年的效益。“这一行的成绩更多是积累,每一步你都做到位才行,这是治病救人的药,要经得住疗效的考验,同时要带给企业效益。”

张雪霞坦言,她也是从焦虑中一路走过。

2000年,有客户向华药定制了10公斤木黄酮,要求一周内提货,这个任务交给了张雪霞所在的小组,“很焦虑,怕完不成任务。”

项目开展了一两天,她下班回家失眠,干脆大半夜跑回实验室连轴转了3天。“那是冬天,暖气也不

热,冷得拿不住试剂,一脑门都是任务,困了就打个盹,一激灵起来接着干。”

交货的当天,小组成员都挺高兴,大家在办公室说说笑笑,一回头,张雪霞悄无声息靠着桌子睡着了。

“不觉得累。也有人问我,天天瓶瓶罐罐,不枯燥吗?不呀,是真心喜欢这个工作。”张雪霞说,她喜欢微生物制药这个研究领域,每一个步骤都能溯源,尤其是通过试验每进阶一步带来的成就感,“就像解数学题,一步步接近最后的答案。”

张雪霞说着,转了转手腕上的红带运动手表。48岁的她,走出实验室,是一名参加过20多场马拉松的跑步爱好者。

几年前,张雪霞的爱人体检多项指标超标,俩人下决心锻炼,“刚开始只能跑300米,还气喘吁吁。”用了一年时间,张雪霞能跑半程马拉松。

如今,每周5天,凌晨4时30分起床跑步1小时,周六则提前到凌晨3时,“越跑越上瘾,我爱人各项指标都正常了,我的体重也减轻了16斤。”张雪霞说,即使赶上雨雪天气,只要出门时天气还正常,就一定坚持跑完。

这两年,她参加了石家庄周边城市的全程马拉松比赛,慢慢地,她体会到了科研和马拉松的共通之处,“执着,有毅力,永不放弃,脚下每一步都不能省略,就总会到达目的地。”

## 任何一项研究成果,都源自团队力量

获得全国创新争先奖的消息,是同事发微信告诉她的。当时张雪霞在开会,“散会后打开手机一看,很惊喜,但我认为,这个奖不只是发给我个人,而是给我们整个团队的。”她说。

张雪霞所负责的华药中央研究院微生物药物研究团队,目前有90余人、10个科研小组,几位资深专家中也有当年带她的老师傅。“我一毕业就进入华药研发团队这个平台,相当于起步就在一定的高度上,非常幸运。更宝贵的是团队里每一位都是行业内的专家能手。”

2016年,张雪霞所带的团队申报一项新药,华药率先拿到了临床批件,“提前拿到批件有利于尽早开展临床试验,更快占领市场。”

为什么申报晚,批准早呢?张雪霞解释,这和华药对申报材料有极其严格的标准要求有关,“我们申报时对填写内容要求非常严苛,有规矩有条理,小到一个标点符号都不能错。这些细节到位了,更容易通过审批。”

张雪霞对团队的这种要求,来自她接受的传统训练。“我刚参加工作填报项目材料时,老师傅们要求,必须一二三条逐层递进,一个错别字也要挑出来。”

这种传授,潜移默化融入张雪霞工作的每个细节。多年来,她从独当一面的专业技术研发人员,成长为一名带领科研团队的管理者。“回看每一项研究,没有团队合作都是无法完成的。”

今年春节后,华药中央研究院接到一个任务,客户要求在短时间内完成一项研发工艺。张雪霞把这个工作交给了AB两个团队。“乍一看这是鼓励竞争,实则不然,我们每周开一次讨论会,把每个团队啃不动的问题拿出来讨论,不同专业间的思路进行碰撞,有时你苦苦思索解不开的难题,局外人一点拨就豁然开朗。”

最终AB组分别拿出了部分工艺的解决方案,经过客户选择和研发团队的核算,从两个组的研发成果中分别抽取了一部分组成了一个成本最低的工艺方案,不仅客户满

意,研发时间也减半。

“合作、共享。”张雪霞用手指敲着桌面说,“科研越来越细化,一个人不可能完成所有步骤,任何一项研究成果,几乎都是团队的力量。”

这是张雪霞多年科研的经验总结。

2010版药典对庆大霉素产品提出了更高的质量要求,抬高的门槛将会对庆大霉素市场重新“洗牌”。

2010年2月初,这个任务交给了张雪霞——改变工艺,符合新标。

张雪霞对这一课题定出十种不同的试验方法,多组人员同时开展,这样能把日常试验量提升十倍。他们用了四个月就开发出了独特的实验室分

离纯化工艺,大幅度提高了庆大霉素产品质量,产品纯度完全达到2010版药典要求。

“现在科研发展很快,没有任

何一项科研成果能长时间立于最前沿。改进是无止境的,奖项是肯定,更是鞭策。”张雪霞微笑着。



张雪霞参加马拉松。照 海摄

### ■ 对话

## 这是科研人员最好的时代

记者:最近几年,国家一直在重奖科研人员。您今年拿了国家、省里几个大奖,也是丰收的一年了。

张雪霞:现在是科研人员最好的时代,各种政策都在向科研倾斜。就拿科研课题来说,以前科研人员要拿出一些精力对科研经费反复预算,现在只要是合理合规的科研预算分配,都会允许。流程上的松懈,解放了科研人员的精力和时间。

以我们申请科研项目为例,过去调整科研预算,要向上级主管部门申请,现在课题组承担单位备案监管即可,这有利于更快推动科研进展。

记者:企业科研团队,集中了某一领域的一批优秀人才,作为管理者,在调动每一个人才的积极性上有什么经验?

张雪霞:我们也考虑到这一点,为研发人员的职业生涯设置了多条通道。我们中央研究院有200多名科研人员,设置了两名首席研究员,10-15名主任工程师,30名副主任工程师,其余是工程师和技术员,其中首席研究员的待遇等同于研究院的副总级别。

一名刚毕业入职的技术员,1年就能看出其积极性和创新性,只要你足够优秀,3-5年即可达到副主任工程师级别。一个科研团队的高级知识分子很多,通过这种方式,让每个人都找到合适的位置,得到对等的待遇。

记者:近几年来,国家也在鼓励科研成果转化,您所在的科研平台有什么打算?

张雪霞:我们今年准备拿出1-2个科研团队进行试点,科研成果一次性技术转让,科研团队主创人员享受利润分成,公司内成果落地转化,按照前3年内的经济效益,每销售一支或一盒提成一定比例。现在我们还在做预估,要充分让科研团队享受到科研成果的红利,调动他们的积极性。

记者:这也是为了留住人才?

张雪霞:对。搞科研,没有人才是空谈。科研团队培养人才梯队很重要,对于华药来说,我们考虑的是长期的科研人才培养和储备。

记者:您当年进入华药,只有22岁。以您的经验回看,现在中央研究院招揽人才和过去有什么区别?

张雪霞:学历更高了。技术员都是硕士、博士。有的是我们和高校联合培养的人才,包括我们到高校通过入冀英才计划招聘的一些优秀人才。这些年轻人,有更强的操作水平和更扎实的理论知识,来了就能上手。

同时,我们也有从研发团队离职的技术人员,又重新回到了团队,今年有两名博士要回来,对此我们敞开怀抱。人才是要流动的,交流促进行业发展,但人才也需要一个稳定的科研环境,毕竟科研也是一个长期研发过程。

记者:您想对科研领域的年轻人说点什么?

张雪霞:我想重复一遍,现在是科研人员最好的时代。年轻人只要有聪明才智,就会有足够宽广的舞台。再加上现在的科研条件也日新月异,只要你足够努力,足够优秀,没有什么可以阻挡你脱颖而出。

文/河北日报记者 白云